

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-217925
(43)Date of publication of application : 07.08.1992

(51)Int.Cl.

A61K 45/08
A61K 9/02
A61K 9/08
A61K 9/70
A61K 31/135
A61K 31/19
A61K 31/195
A61K 31/245
A61K 31/405
A61K 31/415
A61K 31/44
A61K 31/445
A61K 31/455
A61K 31/48
A61K 31/495
A61K 31/54
A61K 31/60
A61K 47/10
A61K 47/12
A61K 47/14
A61K 47/26

(21)Application number : 03-085934

(71)Applicant : NIPPON SAAFUAKUTANTO KOGYO KK

(22)Date of filing : 27.03.1991

(72)Inventor : TAKAHASHI KAZUHIKO

UJI KINGO
TAKANO AKIKO
MATSUMOTO KOICHI
TAKAHASHI KOICHI

(30)Priority

Priority number : 402 7557 Priority date : 27.03.1990 Priority country : JP

(54) NEW ANTIPIRETIC, ANTIPIHLOGISTIC AND ANALGESIC AGENT COMPOSITION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the title composition capable of favorably dissolving a medicine, being extremely excellent in percutaneous absorption, free from stimulation property and excellent in stability as a preparation, safety to living body and simplicity.

CONSTITUTION: The new antipyretic, antiphlogistic and analgesic agent composition consisting essentially of a medicine, oil substance (e.g. one or two or more kind of mixture of polyhydric alcohol middle-chain fatty acid ester, lactic acid alkyl ester, dibasic acid alkyl ester, fatty alcohol and fatty acid) having polarity, water-soluble polyhydric alcohol (e.g. glycerin, ethylene glycol or propylene glycol) and water.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-217925

(43)公開日 平成4年(1992)8月7日

(51)Int.Cl. [*] A 61 K 45/08 9/02 9/08	識別記号 A A G	序内整理番号 8415-4C L 7329-4C C 7329-4C D 7329-4C V 7329-4C	F 1	技術表示箇所
--	---------------	---	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数33(全 14 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-85934	(71)出願人 日本サーフアクタント工業株式会社 東京都板橋区蓮根3丁目24番3号
(22)出願日 平成3年(1991)3月27日	(72)発明者 高橋 和彦 埼玉県戸田市篠目6-19-35 光ハイツ 101号
(31)優先権主張番号 特願平2-75575	(72)発明者 宇治 譲吾 東京都板橋区高島平2-29-2 401
(32)優先日 平2(1990)3月27日	(72)発明者 高野 昭子 東京都北区岩淵町20-2
(33)優先権主張国 日本(JP)	(72)発明者 松本 宏一 神奈川県横浜市保土ヶ谷区月見台190 (74)代理人 弁理士 加藤 朝道 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規な解熱消炎鎮痛剤組成物

(57)【要約】 (修正有)

【構成】葉物と、極性を有する油分と、水溶性多価アルコールと、水を必須成分とする新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【効果】本発明の解熱消炎鎮痛剤組成物は、葉物が良好に溶解し、経皮吸収性に優れて優れ、刺激性がなく、製剤としての安定性、生体に対する安全性及び製造の簡便性に優れている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物と、極性を有する油分と、水溶性多価アルコールと、水を必須成分とする新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項2】 薬物が、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、フルフェナム酸、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サリチロサリチル酸、スルビシン、アルクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンブフェン、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、塩酸チアラミド、クエン酸ペリソキサール、塩酸ジフェニルジメチルアミノエタン、インドメタシン、酒石酸エルゴタミン、塩酸トラマドール、トリメタントリウム、メシリ酸ジメチオジン、メチアジン酸、プロテジン酸、クリダナク、スリングダク、ニフルム酸、ブランプロフェン、アスピリンDL-アーリジン、クロニキシン、ファンチアザク、ベンザダック、フェノプロフェンカルシウム、ピロキシカム、グリチルレチン酸の1種以上である請求項1に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項3】 極性を有する油分が、1分子中に少なくとも1個の水酸基及び/又は少なくとも1個のカルボキシル基を有するものである請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項4】 極性を有する油分が、さらに、1分子中に少なくとも1個のエチル結合を有するものである請求項3に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項5】 極性を有する油分が、多価アルコール中鎖脂肪酸エステル、乳酸アルキルエステル、二塩基酸アルキルエステル、脂肪アルコール、脂肪酸の1種又は2種以上の混合物である請求項3又は4に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項6】 水溶性多価アルコールが、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリブロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖の1種または2種以上の混合物である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項7】 水が、緩衝液である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項8】 組成物の外観が、透明である請求項1～5のいずれかに記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項9】 油分と多価アルコールが、互いに相溶するものである請求項1～5のいずれかに記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項10】 多価アルコール中鎖脂肪酸エステルが、請求項6に記載の多価アルコールの炭素数6～12の脂肪酸エステルの1種以上である請求項5に記載の新規な解

熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項11】 乳酸アルキルエステルが、乳酸と炭素数4～18の脂肪アルコールのエステルである請求項5に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項12】 二塩基酸アルキルエステルが、アジピン酸及び/又はセバシン酸とメタノール、エタノール及び/又はイソブロパノールとのエステルの1種以上である請求項5に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項13】 脂肪アルコールが、炭素数8～22の直鎖アルコール、炭素数8～22の側鎖アルコール、炭素数8～22の不飽和アルコールの1種以上である請求項5に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項14】 脂肪酸が、炭素数8～22の直鎖脂肪酸、炭素数8～22の側鎖脂肪酸、炭素数8～22の不飽和脂肪酸の1種以上である請求項5に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項15】 薬物、極性を有する油分、多価アルコール及び水の量が、それぞれ0.01～10重量%、0.1～95重量%、0.1～95重量%、0.1～95重量%である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項16】 請求項1又は2の組成物に、さらにシリコーン油、低級アルコール、水溶性高分子、無機粉体、有機粉体、界面活性剤、吸収促進剤、キレート剤、抗酸化剤及び溶剤のうちの1種以上を配合した新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項17】 シリコーン油が、ジメチルポリシリコサン、メチルフェニルポリシリコサン、環状ジメチルポリシリコサンの1種以上である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項18】 低級アルコールが、メタノール、エタノール、イソブロパノール、ベンジルアルコールの1種又は2種以上の混合物である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項19】 水溶性高分子が、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、アルギン酸、デキストリ

ン、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸、カラギナン、ローカストビーンガム、キサンタンガム、マンナン、ベクチンの1種以上である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項20】 粉体が、無水ケイ酸、微化チタン、微化アルミニウム、微化亜鉛、炭化カルシウム、ケイ酸アルミニウム、カオリン、ペントナイト、タルク、セリサイト、ナイロン、ポリアクリル酸、ポリエチレン、ポリブロピレン、ポリスチレン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、シリコーン樹脂の1種以上である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

50 新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項21】界面活性剤が、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤及び両性界面活性剤の1種又は2種以上の混合物である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項22】非イオン界面活性剤が、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ボリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ボリオキシエチレンアルキルエーテル、ボリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ボリオキシエチレン脂肪酸エステル、ボリオキシエチレンボリオキシプロピレンアルキルエーテルの1種以上である請求項21に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項23】アニオン界面活性剤が、脂肪酸セッケン、アルキル硫酸塩、アルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩の1種以上である請求項21に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項24】カチオン界面活性剤が、アルキル四級アモニウム塩及びアルキルベンジルアモニウム塩の1種以上である請求項21に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項25】両性界面活性剤が、ベタイン、レシチン又は水素添加レシチンの1種以上である請求項21に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項26】キレート剤が、エドト酸及びそのナトリウム塩、クエン酸ナトリウム、フィチン酸の1種以上である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項27】抗酸化剤が、エリソルビン酸及びそのナトリウム塩、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、トコフェロールの1種以上である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項28】溶剤が、クロタミントンである請求項15に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項29】組成物の剤型が、経口剤である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項30】組成物の剤型が、外用剤である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項31】組成物の剤型が、坐剤である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項32】組成物の剤型が、点眼剤である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項33】組成物の剤型が、貼付剤である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【産業上の利用分野】本発明は、薬物、懸性を有する油分、水溶性多価アルコール及び水を必須成分とする新規な解熱消炎鎮痛剤組成物に関するものである。

[0002]

【従来の技術】一般に、消炎鎮痛薬の投与経路として

は、経口剤、外用剤、坐剤及び点眼剤が知られている。経口剤としては、カプセル剤や錠剤が広く使用されている。

外用剤（特開昭58-189115号公報）としては、液剤（特開昭57-128623号公報）、軟膏剤（特開昭56-1354

13号公報、特開昭58-4713号公報、特開昭60-155112号公報）、ゲル状軟膏剤（特開昭56-51410号公報、特開昭58-83621号公報、特開昭59-116212号公報、特開昭59-227818号公報、特開昭60-48921号公報、特開昭61-

68414号公報、特開昭61-194015号公報）、0%乳剤

10 (特開昭58-185514号公報、特開昭64-25719号公報)、0%乳剤（特開昭61-215320号公報）、貼付剤（特開昭56-51412号公報、特開昭59-137412号公報）

等の剤型がある。坐剤の場合には、油性基剤（特開昭56-131514号公報）やカーボワックス基剤（特開昭61-200907号公報）が一般的である。点眼剤の場合には、液剤として投与することが多い。被剤中に薬物を溶解するためにエタノールなどの低級アルコール等を高濃度に添加している場合が多い（特開昭57-128623号公報、特開昭62-39524号公報）。又、結晶性の薬物を微結晶に分散することにより、薬物の吸収を促進しようとする試みもある。乳化性の基剤中の油分に、薬物を過飽和状態に溶解し、薬物の放出を高めることも成されている。さら

に、消炎鎮痛薬の吸収を高めるために、界面活性剤（特開昭63-208537号公報）、エイゾン（特開昭62-61918号公報）、プロビレングリコール、オレイルアルコール、ニコチン酸エステル（特開昭60-146823号公報）等の吸収促進剤が検討されているが、いまだ十分な經皮吸収効果が得られておらず、吸収促進剤による皮膚刺激等の問題点が指摘されている。又、炭素数12~18の乳酸エ

20 斯テルを0.2~1.5%配合している例（特開昭62-395

24号公報）もある。

[0003]

【発明が解決しようとする課題】一般に、薬物の吸収は、分散状態よりも油分に溶解した状態の方が高まる。

しかしながら、消炎鎮痛薬の多くは結晶性が高く、難溶性であるため経時的に結晶が析出成長し、薬物が十分に生体内に吸収されず、製剤としての品質に問題がある。

グリセリンやプロビレングリコールの中鎖脂肪酸エステル、アジピン酸やセバシン酸の低級アルキルエステル等の極性の高い油分は比較的難溶性薬剤を溶解するので、これらの油分を使用して乳剤を調製する方法もあるが、これら薬性油は乳化しにくく、乳化の安定性が悪く、長期の保存安定性を維持することは難しい。吸収促進剤やエタノール等を添加して吸収を高めようとする場合には、これら添加剤による刺激性等の副作用の点で問題が多い。

薬物を乳化性基剤中に、微粉砕して分散することによっても、薬物の吸収を高めることは可能だが、経時に薬剤の結晶が成長していくという問題点がある。

[0004] 以上のように、溶剤、界面活性剤、吸収促進剤等を使用しなければ、薬物が長期間にわたり析出す

5

ることなく安定に溶解しており、しかも吸収性に優れた製剤を作ることは困難であった。

【0005】本発明は、以上のような従来の技術の問題点を解決した解熱消炎鎮痛剤組成物の提供を目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記の問題点を考慮して、吸収性、薬剤の溶解性、製剤としての安定性、生体に対する安全性及び製造の簡便性に優れた解熱消炎鎮痛剤組成物を開発すべく観察研究を重ねた結果、極性を有する油分、水溶性多価アルコール及び水を一定の割合で含む組成物に、薬物を配合することにより、経皮吸収性に優れていた、刺激性もなく、安定性に優れた、製造が簡便な従来にない新規な解熱消炎鎮痛剤組成物が得られることを見出だし、本発明を完成するに至った(請求項第1項)。

【0007】消炎鎮痛薬には、結晶性の高い、高濃度には水にも油にも溶けにくい薬物が多いが、本発明は、これらの薬物を、水、極性を有する油分及び水溶性多価アルコールの共存下において高濃度に、しかも透明に溶解して得られる解熱消炎鎮痛剤組成物を提供するものである。

【0008】

【発明の具体的な展開態様】以下、本発明の具体的な展開態様について述べる。

【0009】薬物が、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、フルフェナム酸、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サリチロサリチル酸、スルビリン、アルクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンブレン、塩酸チノジン、塩酸ベンジドミン、塩酸チアラミド、ケエン酸ペリソキサール、塩酸ジフェニルジメチルアミノエタン、インドメタシン、酒石酸エルゴタミン、塩酸トラマドール、トリメチナトナリウム、メシル酸ジストチアジン、メチアジン酸、プロチジン酸、クリダグナ、スリングダク、ニフルム酸、ブランオブロフェン、アスピリンDL-レーリン、クロロキシキン、ファンチアザク、ベンザダック、フェノプロフェンカルシウム、ピロキシカム、グリチルレチン酸の1種以上であること。

【0010】極性を有する油分が、1分子中に少なくとも1個の水酸基及び/又は少なくとも1個のカルボキシル基を有するものであり、又はこれらに加えてさらに、1分子中に少なくとも1個のエステル結合を有するものであること。

【0011】極性を有する油分が、多価アルコール中鎖脂肪酸エステル、乳酸アルキルエステル、二塩基酸アルキルエステル、脂肪アルコール、脂肪酸の1種又は2種以上の混合物であること。

【0012】水溶性多価アルコールが、グリセリン、エチレングリコール、ブロビレングリコール、1, 3-ブ

6

チレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジブロビレングリコール、ポリブロビレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖の1種または2種以上の混合物であること。

【0013】水が、緩衝液であること。この場合には、組成物のpHを調整することができる。組成物の外観が、透明であること。

【0014】油分と多価アルコールが、互いに相溶するものであること。この場合には、薬物と、極性を有する油分と、水溶性多価アルコールと、水の必須4成分系の透明感強化が広がり、薬物の特性に合わせて配合比を選択する自由度が高くなり、製剤上のメリットが大きい。

【0015】多価アルコール中鎖脂肪酸エステルが、前記水溶性多価アルコールの炭素数6~12の脂肪酸エステルの1種以上であること。

【0016】乳酸アルキルエステルが、乳酸と炭素数4~18の脂肪アルコールのエステルであること。

【0017】二塩基酸アルキルエステルが、アジピン酸及び/又はセバシン酸とメタノール、エタノール及び/又はイソブロパノールとのエステルの1種以上であること。

【0018】脂肪アルコールが、炭素数8~22の直鎖アルコール、炭素数8~22の側鎖アルコール、炭素数8~22の不飽和アルコールの1種以上であること。

【0019】脂肪酸が、炭素数8~22の直鎖脂肪酸、炭素数8~22の側鎖脂肪酸、炭素数8~22の不飽和脂肪酸の1種以上であること。

【0020】組成物中に占める薬物、極性を有する油分、多価アルコール及び水の量が、それぞれ0.01~10重量%、0.1~95重量%、0.1~95重量%、0.1~95重量%であること。

【0021】組成物中に、さらにシリコーン油、低級アルコール、水溶性高分子、無機粉体、有機粉体、界面活性剤、吸収促進剤、キレート剤、抗酸化剤及び溶剤のうちの1種以上を配合すること。

【0022】シリコーン油の配合により、使用感が改善され、撥水性を付与できる。

【0023】低級アルコールの配合により、清涼感を付与できる。

【0024】水溶性高分子の配合により、透明な、軟膏状にすることができる。

【0025】無機又は有機粉体の配合により、半透明~不透明な、軟膏状の剤型にすることができる。

【0026】界面活性剤の配合により、組成物の安定性をさらに改善したり、吸収性を高めることができる。

吸収促進剤の配合により、被投与体への薬物の吸収をより一層促進させることができる。

【0027】キレート剤の配合により、経時に分解す

るおそれのある薬物の安定性を改善することができる。

【0028】抗酸化剤の配合により、薬物の酸化安定性を改善することができる。

【0029】シリコーン油が、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状ジメチルポリシロキサンの1種以上であること。

【0030】低級アルコールが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコールの1種又は2種以上の混合物であること。

【0031】水溶性高分子が、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシテルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロイドン、アルギン酸、デキストリン、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸、カラギーナン、ローカストピーンガム、キサンタンガム、マンナン、ベクチンの1種以上であること。

【0032】粉体が、無水ケイ酸、酸化チタン、酸化アルミニウム、酸化亜鉛、炭化カルシウム、ケイ酸アルミニウム、カオリイン、ペントナイト、タルク、セリサイト、ナイロン、ポリアクリル酸、ポリエチレン、ポリブロビレン、ポリスチレン、エチレン、酢酸ビニル共重合体、シリコーン樹脂の1種以上であること。

【0033】界面活性剤が、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤及び両性界面活性剤の1種又は2種以上の混合物であること。

【0034】非イオン界面活性剤が、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルの1種以上であること。

【0035】アニオン界面活性剤が、脂肪酸セッケン、アルキル硫酸塩、アルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩の1種以上であること。

【0036】カチオン界面活性剤が、アルキル四級アンモニウム塩及びアルキルベンジルアンモニウム塩の1種以上であること。

【0037】両性界面活性剤が、ペタイン、レシチン又は水素添加レシチンの1種以上であること。

【0038】キレート剤が、エデト酸及びそのナトリウム塩、クエン酸ナトリウム、フィチン酸の1種以上であること。

【0039】抗酸化剤が、エリソルビン酸及びそのナトリウム塩、アスカルビン酸、ジプチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、トコフェロールの1種以上であること。

【0040】溶剤が、クロタミンであること。クロタ

ミトンは、極低温での薬物の析出を防止することができる。

【0041】組成物の剤型が、経口剤、外用剤、坐剤、点眼剤又は貼付剤であること。

【0042】さらに詳細に本発明を説明する。

【0043】本発明に用いる薬物とは、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、フルフェナム酸等のアントラニール酸系薬物、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サリチロサリチル酸等のサリチル酸系薬物、スルビリン等のビラゾロン系薬物、アルクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンプロフェン等のフェニル酢酸系薬物、塩酸チノリジン、塩酸ベンジミダジン、塩酸チラミド、クエン酸ベリソキサール等の塩基性消炎剤、その他、塩酸ジフェニルジメチルアミノエタン、インドメタシン、酒石酸エルゴタミン、塩酸トラマドール、トリメチナントリウム、メシル酸ジメトチアジン、メチアジン酸、プロチジン酸、クリダナク、スリングダク、ニフルム酸、プラノプロフェン、アスピリンDL-リジン、クロニキシン、ファンチアザク、ベンザック、フェノプロフェンカルシウム、ビロキシカム、フェンチアザク、グリチルレチン酸等の解熱消炎鎮痛薬を例示することができる。

【0044】本発明においては、上記の薬物を活性を有する油分、水溶性多価アルコール及び水の3成分混合系に溶解するだけでよい。配合方法は特に限定されない。

【0045】本発明で使用する活性を有する油分とは、1分子中に最低1箇の水酸基及び/又はカルボキシル基を有するものをさす。さらに、同一分子中にエステル結合を有するものも含まれる。具体的には、グリセリン、エチレンジグリコール、ブロビレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジブロビレングリコール、ポリブロビレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルクミド、オリゴ糖、還元オリゴ糖等の多価アルコールの中鎖脂肪酸エステル、乳酸オクチル、乳酸セチルなどの乳酸アルキルエステル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジプロピル等の二塩基酸の

40 低級アルキルエステル、オクタノール、オレイアルコール、ステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、ステアリン酸、オレイン酸、イソステアリン酸等の高級脂肪酸を例示することができる。中鎖脂肪酸の換算数としては4~12が好ましい。さらに好ましくは、6~10がよい。活性を有する油分は、配合する薬物の種類に応じて、上記の中から任意の1種又は2種以上を選択すればよいが、モノカブリル酸グリセリン、モノカブリル酸グリセリン、モノカブリル酸プロピレングリコール、モノカブリル酸ソルビタン、セバシン酸モノイソプロピル等の分子中に最低1個の遊離の水酸

基もしくはカルボキシル基を有するものが好ましい。

【0046】水溶性多価アルコールとしては、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイト、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖等を例示することができる。これらの水溶性多価アルコールは単独で用いてもよいが、2種以上を組み合わせて用いても差支えない。

【0047】本発明に使用する水は、精製水で十分であるが、pHを調整する目的等で必要に応じて緩衝液を使用しても差支えない。

【0048】本発明の組成中に占める薬物、極性を有する油分、多価アルコール及び水の量は、それぞれ下記の割合が適当である。すなわち、薬物0.01~10重量%、極性を有する油分0.1~95重量%、水溶性多価アルコール0.1~95重量%、水0.1~95重量%である。好ましくは、薬物0.1~10重量%、極性を有する油分5~70重量%、水溶性多価アルコール5~50重量%、水10~80重量%、さらには好ましくは、薬物0.1~10重量%、極性を有する油分40~90重量%、水溶性多価アルコール5~30重量%、水40~60重量%が適当である。

【0049】本発明の極性を有する油分と水溶性多価アルコールの組み合わせは、多数考えられるが、極性を有する油分と水溶性多価アルコールが、任意の割合で相溶する場合には、必須4成分系の透明領域が広がり、薬剤の特性に合わせて配合比を選択する自由度が高くなり、製剤上のメリットが多い。

【0050】本発明の組成物の調製に当たっては、配合方法は特に規定されるものではない。極性の高い油分あるいは水溶性多価アルコール中に薬物をあらかじめ分散させておき、その後に他の2成分を添加してもよく、4成分を同時に混合してもよい。

【0051】本発明の組成物を調製する場合には、特に加温する必要はないが、溶解時間を短縮する目的等で必要に応じて50~70℃に加温しても差支えない。

【0052】本発明の組成物中にシリコーン油を配合することにより、使用感が改善され、操作性を付与できるのでさらに好ましい。配合するシリコーン油としてはジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状ジメチルポリシロキサン等が適当である。

【0053】さらに、メタノール、エタノール、イソブロノール及びベンジルアルコール等の低級アルコールを配合することにより、清涼感を付与することができる。

【0054】本発明の組成物の性状は透明な、液状であるが、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒド

ロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、アルギン酸、デキストリン、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸、カラギーナン、ローカストビーンガム、キサンタンガム、マンナン、ベクチン等の水溶性高分子を配合することにより、透明な、軟膏状にすることができる。

【0055】又、無水ケイ酸、酸化チタン、酸化アルミニウム、酸化亜鉛、炭化カルシウム、ケイ酸アルミニウム、カオリン、ペントナイト、タルク、セリサイト、ナイロン、ポリアクリル酸、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリステレン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、シリコーン樹脂等の無機又は有機粉体を配合することにより、半透明~不透明な、軟膏状の剤型とすることもできる。

【0056】本発明の組成物の安定性をさらに改善したり、吸収性を高める目的で、界面活性剤を添加しても差し支えない。添加する界面活性剤としては、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤及び両性界面活性剤のいずれでもよい。非イオン界面活性剤としては、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等が適当である。アニオン界面活性剤としては、脂肪酸セッケン、アルキル硫酸塩、アルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩が好ましい。カチオン界面活性剤としては、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルベンジルアンモニウム塩、両性界面活性剤としては、ペタイン、レシチン又は水素添加レシチンが適当である。界面活性剤の添加量が多すぎると、刺激等の副作用がおきるので、配合量としては3%以下が望ましい。

【0057】さらに投与経路によってはエイゾン、サリチル酸鈉塩、ビロドンカルボン酸鈉塩等の吸収促進剤を添加しても差し支えない。

【0058】本発明の組成物に使用する薬物の中には、絶対的に分解するものもあり、これら薬物の安定性を改善する目的で、エドト酸及びそのナトリウム塩、クエン酸ナトリウム、フィチン酸等のキレート剤を配合することも有効である。

【0059】同様に、薬物の酸化安定性を改善するために、エリソルビン酸及びそのナトリウム塩、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、トコフェロール等の抗酸化剤を単独又は組み合わせて添加することも有効である。

11

【0060】さらに、結晶折出防止剤であるクロタミトンを溶剤として配合することにより、極低温での薬物の折出を防止できる。

【0061】本発明の組成物は、投与経路や投与目的により、好みの剤型とすることができる。すなわち、外用剤や点眼剤には液剤として使用できる。又、先に述べた水溶性高分子や粉体を適量配合することにより、乳液状、軟膏状及び粉末状にすることができる。更に、これらをカプセル材に封入することにより、カプセル剤とすることもできる。

【0062】坐剤基剤に配合すれば、簡単に坐剤とすることもできる。

【0063】なお、本発明に係る組成物中には、前記した添加物以外にも、必要に応じて医薬品で一般的に用いられている成分を配合することができるが、その配合量は本発明の効果を損なわない程度にする。

【0064】

【実施例】次に実施例にしたがって本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれら実施例に限定されるものではない。又、特に限定しないかぎり、実施例中の「%」は、「重量%」を表す。

【0065】

【実施例1】薬物としてジクロフェナックナトリウムを3%配合し、極性を有する油分としてモノカブリル酸グリセリン、多価アルコールとして、1, 3-ブチレンジリコール及び精製水の組み合わせで、組成比を変えて製剤を調製した。

【0066】

【調製法】上記4成分を室温で混合し、80rpmで20分間攪拌して製剤とした。

【0067】図1に示す領域で、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0068】

【実施例2】薬物としてインドメタシンを3%配合し、実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図2に示す通りである。

【0069】

【実施例3】薬物としてケトプロフェンを3%配合し、実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図3に示す通りである。

【0070】

【実施例4】薬物としてイブプロフェンを3%配合し、実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図4に示す通りである。

【0071】

【実施例5】薬物としてスルビリンを3%配合し、実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図5に示す通りである。

【0072】

【実施例6】薬物として塩酸チアラミドを3%配合し、

12

実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図6に示す通りである。

【0073】

【実施例7】薬物としてジクロフェナックナトリウムを3%配合し、極性を有する油分としてモノカブリル酸ブロビレンジリコール、多価アルコールとして1, 3-ブチレンジリコール及び精製水の組み合わせで、実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図7に示す通りである。

10 【0074】

【実施例8】薬物としてインドメタシンを3%配合し、実施例7と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図8に示す通りである。

【0075】

【実施例9】薬物としてジクロフェナックナトリウムを3%配合し、極性を有する油分をオレイルアルコールに変えて、多価アルコールをジブロビレンジリコールに変えて、実施例7と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図9に示す通りである。

20 【0076】

【実施例10】薬物としてジクロフェナックナトリウムを3%配合し、極性を有する油分をオレイン酸に変えて、多価アルコールをジブロビレンジリコールに変えて、実施例7と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図10に示す通りである。

【0077】

【実施例11】薬物としてジクロフェナックナトリウムを5%に変えて、実施例7と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図11に示す通りである。

30 【0078】

【実施例12】薬物としてジクロフェナックナトリウムを3%配合し、1, 3-ブチレンジリコールをジブロビレンジリコールに変えて、実施例7と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図12に示す通りである。

【0079】

【実施例13】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	30.0
グリセリン	47.0

40 精製水 20.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0080】

【実施例14】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	30.0
ソルビトール	20.0
精製水	47.0

50 上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製し

13

た。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、ゲル状の製剤を得た。

【0081】

【実施例15】

ケトプロフェン	3.0%
モノカブリル酸ソルビタン	10.0
1, 3-ブチレングリコール	67.0
精製水	20.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ケトプロフェンが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0082】

【実施例16】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸ソルビタン	40.0
1, 3-ブチレングリコール	27.0
精製水	30.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0083】

【実施例17】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノオレイン酸グリセリン	45.0
1, 3-ブチレングリコール	30.0
精製水	22.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0084】

【実施例18】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル乳酸	20.0
1, 3-ブチレングリコール	30.0
精製水	47.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0085】

【実施例19】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
セバシン酸モノイソプロピリル	15.0
1, 3-ブチレングリコール	30.0
精製水	52.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0086】

【実施例20】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
---------------	------

14

ジカブリル酸ジグリセリン 20.0
1, 3-ブチレングリコール 20.0
精製水 57.0
上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0087】

【実施例21】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	25.0
ジメチルポリシロキサン	5.0
1, 3-ブチレングリコール	27.0
精製水	40.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0088】

【実施例22】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	20.0
エタノール	10.0
1, 3-ブチレングリコール	27.0
精製水	40.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0089】

【実施例23】実施例7の製剤に、ヒドロキシエチルセルロースを5%配合した後加温溶解して、透明なゲル状製剤を得た。

30 【0090】

【実施例24】

ケトプロフェン	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	57.0
1, 3-ブチレングリコール	10.0
精製水	30.0

上記組成にて実施例1と同様にして製剤を調製した。これにカルボキシビニルポリマーを0.3%添加し、よく攪拌した後、水酸化ナトリウムで中和し、pHを7.0に調整

40 し透明なゲル状製剤を得た。

【0091】

【実施例25】実施例7の製剤に、ケイ酸アルミニウムを4%配合し、半透明なゲル状製剤を得た。

【0092】

【実施例26】実施例7の製剤に、無水ケイ酸を4%配合し、半透明なゲル状製剤を得た。

【0093】

【実施例27】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	60.0

15

1, 3-ブチレングリコール	11.0
ラウromマクロゴール	0.2
精製水	26.8

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0094】

【実施例28】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	76.0
1, 3-ブチレングリコール	10.0
水素添加大豆レシチン	1.0
精製水	10.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0095】

【実施例29】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	15.0
1, 3-ブチレングリコール	20.0
エイゾン	2.0
精製水	60.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0096】

【実施例30】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	20.0
1, 3-ブチレングリコール	20.0
エドト酸二ナトリウム	0.5
精製水	56.5

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0097】

【実施例31】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%モノカブリル酸グリセリン
1, 3-ブチレングリコール	15.0
d 1-a-トコフェロール	0.1
精製水	61.9

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0098】

【実施例32】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	30.0

16

1, 3-ブチレングリコール	8.0
クロタミトン	5.0
精製水	54.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0099】

【実施例33】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカブリル酸グリセリン	15.0
トリオクタン酸グリセリン	10.0
1, 3-ブチレングリコール	30.0
精製水	42.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0100】

【実施例34】ゼラチン1部、ポリビニルビロドン3部に、メチルバラベン0.1部、プロビルバラベン0.05部、尿素1部を加え、これにさらに水24.35部を加えて約60℃に加温溶解する。この混合溶液に、予めモノカブリル酸グリセリン5部にジクロフェナックナトリウム2部を溶解した溶液と、7.0%ソルビトール溶液5部と、水酸化アルミニウム0.5部とを加えて均一に混合して混合溶液Aを得る。1, 3-ブチレングリコール1.5部、ポリアクリル酸ナトリウム4部、カルボキシメチルセルロースナトリウム4部を加えて混合分散して得られた混液Bを前記混合溶液Aに加え、万能混合機にて攪拌練合し、ジクロフェナックナトリウム含有架橋含水ゲルを得る。ジクロフェナックナトリウムが平面センチメートルあたり2mgとなるように、得られた含水ゲルを不織布上に敷布し、塗布表面にプラスチックフィルムを貼り合わせて、ジクロフェナックナトリウム含有貼付剤を得た。

【0101】

【実施例35】ゼラチン1.5部、ポリビニルビロドン4部に、水27.35部を加えて約60℃に加温溶解した後、ジクロフェナックナトリウム2部、モノカブリル酸グリセリン8部、メチルバラベン0.1部、プロビルバラベン0.05部を加えて混合溶液Cを得る。次いで、カオリイン1.0部、7.0%ソルビトール溶液4.3部、カルボキシメチルセルロースナトリウム5部を混合分散して得られた混液Dを前記混合溶液Cに加え、攪拌練合して、ジクロフェナックナトリウム含有の含水ゲルを得る。得られた含水ゲルを実施例34と同様に展延し、ジクロフェナックナトリウム含有貼付剤を得た。

【0102】

【実施例36】ゼラチン1.0部、ポリビニルビロドン3部、メチルバラベン0.1部、プロビルバラベン0.05部に水19.85部を加えて約60℃に加温溶解して、溶解液50 Eを得る。更に、予め7.0%ソルビトール溶液4.7部、

17

モノカブリル酸プロビレングリコール6部、ジクロフェナクナトリウム2部、尿素1部、カオリソル10部を加えて混合分散して得た分散液Fを前記溶解液Eに加え、均一に攪拌練合して総合物を得る。次に、1、3-ブチレングリコール5部、カルボキシメチルセルロースナトリウム5部を混合分散して得た混液を前記総合物に加え、均一になるまで攪拌練合し、含水ゲルを得た。得られたゲルを実施例3-4と同様に展延してジクロフェナクトリウム含有貼付剤を得た。

【0103】

【実施例3-7】ゼラチン2.5部、ポリビニルビロドン4部に水28.15部を加えて約60°Cに加温溶解して溶解液Gを得る。ジクロフェナクナトリウム2部、モノカブリル酸プロビレングリコール8部、メチルバラベン0.1部、プロビルバラベン0.05部を混合溶解して得た液を前記溶解液Gに加えて均一に混合し、次いで7.0%ソルビトール溶液4.0部、エデト酸ナトリウム0.2部を加え混合液Hを得る。1、3-ブチレングリコール1.0部に混合分散したカルボキシメチルセルロースナトリウム5部を前記混合液Hに加え均一になるまで攪拌練合し、含水ゲルを得た。得られたゲルを実施例3-4と同様に展延してジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

【0104】

【実施例3-8】ゼラチン1.5部、ポリビニルビロドン2部、メチルバラベン0.1部、プロビルバラベン0.05部、尿素0.5部、水酸化アルミニウム0.5部、水25.35部を混合し加温溶解した後、カオリソル1.0部、7.0%ソルビトール溶液3.5部を加えて均一に混合し、混合液Iを得る。次いで、モノカブリル酸プロビレングリコール8部、1、3-ブチレングリコール7部に、ジクロフェナクトリウム2部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、カルボキシメチルセルロースナトリウム1部を加えて混合分散した液を前記混合液Iに加え、これらを均一に攪拌練合し、含水ゲルを得た。得られたゲルを実施例3-4と同様に展延してジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

【0105】

【比較例】

【比較例1】ゼラチン5部に水1.5部を加え加温溶解し

18

た後、カオリソル4.5部、グリセリン1.5部を加え均一に混合し、この混合液に、予めプロビレングリコール1.1部、界面活性剤3部にジクロフェナクナトリウム1部を溶解し更にポリアクリル酸ナトリウム5部を加え混合分散した液を加え、これを均一に攪拌練合し、ジクロフェナクトリウム含水ゲルを得た。得られた含水ゲルを実施例3-4と同様に展延して、ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

【0106】

【比較例2】ゼラチン7部、ポリビニルアルコール5部に水1.8部を加え加温溶解する。これに、1、3-ブチレングリコール1.5部にジクロフェナクナトリウム2部を加えてなるものを溶解させて溶液を得る。予め、グリセリン3.0部、カオリソル1.7部、ポリアクリル酸ナトリウム1部、メチルセルロース2部及びポリブテン3部を混合分散して得られた溶液を前記溶液に加え、攪拌練合し、ジクロフェナクナトリウム含有含水ゲルを得た。得られた含水ゲルを実施例3-4と同様に展延して、ジクロフェナクトリウム含有貼付剤を得た。

【0107】

【比較例3】ゼラチン5部に水2.0部を加え、加温溶解した後カオリソル2.5部、グリセリン1.8部を加え均一に混合して混合液を得る。プロビレングリコール2.5部にジクロフェナクトリウム2部を加え溶解した後、次いでポリブテン5部を加えて混合分散して得た液を前記混合液に加え、均一になるまで攪拌混合し、ジクロフェナクトリウム含有含水ゲルを得た。得られた含水ゲルを実施例3-4と同様に展延して、ジクロフェナクトリウム含有貼付剤を得た。

【0108】

【実施例3-9】実施例3-4～3-8及び比較例1～3で得た貼付剤について、製造後直ちに、製剤中のジクロフェナクトリウムの結晶の析出の有無を肉眼及び顕微鏡にて観察した後、アルミニウム袋に入れ密封し、冷蔵庫(5°C)に1ヶ月保存する。保存後室温にもどした後、開封し、同様に結晶の析出の有無を検査した。試験の結果は表1に示すとおりであった。

【0109】

【表1】

ジクロフェナカナトリウム含有粘付剤の結晶析出の有無

検 体	調査方法	解消期間			
		1週	2週	3週	4週
実施例3より得た粘付剤	-	-	-	-	-
実施例3.5より得た粘付剤	-	-	-	-	-
実施例3.6より得た粘付剤	-	-	-	-	-
実施例3.7より得た粘付剤	-	-	-	-	-
実施例3.8より得た粘付剤	-	-	-	-	-
比較例1より得た粘付剤	+	+	+	+	+
比較例2より得た粘付剤	+	+	+	+	+
比較例3より得た粘付剤	+	+	+	+	+

-結晶析出なし

+結晶析出あり

【0110】

【発明の効果】本発明の解熱消炎鎮痛剤組成物は、薬物と、極性を有する油分と、水溶性多価アルコールと、水を必須成分とするので、薬物が良好に溶解し、経皮吸収性に極めて優れ、刺激性がなく、製剤としての安定性、生体に対する安全性及び製造の簡便性に優れている。

【0111】本発明の組成物における水が緩衝液である場合には、組成物のpHを調整することができる。

【0112】本発明の組成物において、極性を有する油分と水溶性多価アルコールが互いに相溶するものである場合には、そうではない場合に比べて本発明の組成物に必須の前記4成分系の透明感が広がり、薬物の特性に合わせ配合比を選択する自由度が高くなり、製剤上のメリットが大きい。

【0113】本発明の組成物は、前記4成分の他に、更にシリコン油、低級アルコール、水溶性高分子、無機粉末、有機粉末、界面活性剤、吸収促進剤、キレート剤、抗酸化剤及び溶剤のうちの1種以上を配合することができる。

【0114】シリコン油の配合により、使用感が改善され、撥水性を付与できる。

【0115】低級アルコールの配合により、清涼感を付与できる。

【0116】水溶性高分子の配合により、透明な、軟膏状になることができる。

【0117】無機又は有機粉末の配合により、半透明而不透明な、軟膏状の剤型にことができる。

【0118】界面活性剤の配合により、組成物の安定性をさらに改善したり、吸収性を高めることができる。

我収促進剤の配合により、被投与体への薬物の吸収をよ

り一層促進させることができる。

【0119】キレート剤の配合により、絶対的に分解するおそれのある薬物の安定性を改善することができる。

【0120】抗酸化剤の配合により、薬物の酸化安定性を改善することができる。

【0121】溶剤がクロタミンの場合には、極低温での薬物の析出を防止することができる。

【0122】本発明の組成物は、投与経路や投与目的により、経口剤、外用剤、坐剤、点眼剤又は粘付剤等の好みの剤型とすることができます。

【0123】本発明の粘付剤は、下記の如く優れた効果が発揮される。

【0124】(1) 桧榔含水ゲル中においてジクロフェナカナトリウムは、結晶析出が生じることなく、安定性を確保すると共に、桿榔含水ゲル中からの長時間に亘る持続的な放出を可能なものとすることができる。

【0125】(2) 皮膚密着性がよく、かつ剥離時には患部に桿榔含水ゲルが残存することなくまた衣類を汚すことのない粘付剤を提供することができる。

【0126】(3) 従って、粘付中及び粘付後におけるカブレ、皮膚刺激等その他副作用を伴うことなく、ジクロフェナカナトリウムの効果を持続的且つ安定に発揮することが出来る。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成体標系(等分割目盛、重量%)を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図2】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成

分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図3】本発明の組成物のうちの権性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三分成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図4】本発明の組成物のうちの権性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三分成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

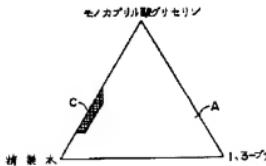
【図5】本発明の組成物のうちの権性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三分成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図6】本発明の組成物のうちの権性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三分成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図7】本発明の組成物のうちの権性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三分成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図8】本発明の組成物のうちの権性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三分成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。

【図1】



【図3】

なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図9】本発明の組成物のうちの権性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三分成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図10】本発明の組成物のうちの権性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三分成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図11】本発明の組成物のうちの権性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三分成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図12】本発明の組成物のうちの権性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三分成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【符号の説明】

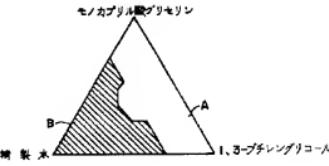
図1～図12において、

A (白色部分) は、薬物が均一に溶解した透明領域を示す。

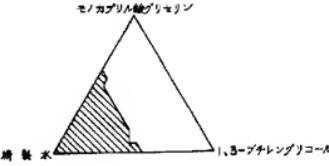
B (斜線部分) は、薬物の不均一分離領域を示す。

C (格子状部分) は、薬物が均一に溶解した透明ゲル領域を示す。

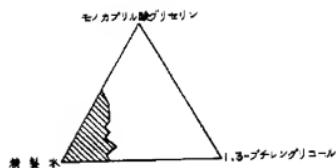
【図2】



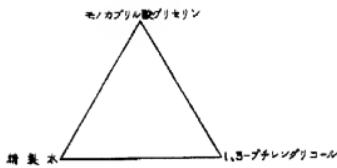
【図4】



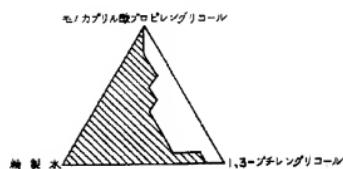
【図 6】



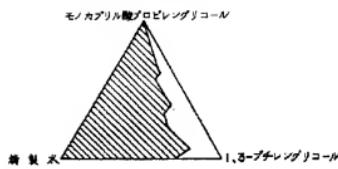
【図 6】



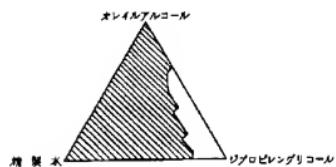
【図 7】



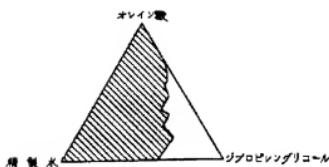
【図 8】



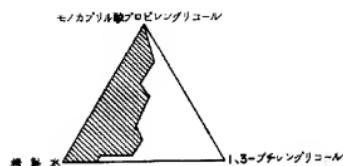
【図 9】



【図 10】



【図 11】



【図 12】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ¹	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 9/08 9/70		M 7329-4C 301 7038-4C		

31/136		8413-4C
31/19	AAH	8413-4C
31/195		8413-4C
31/245	ABE	8413-4C
31/405		7475-4C
31/415		7475-4C
31/44		7252-4C
31/445		7252-4C
31/455		7252-4C
31/48		7252-4C
31/495		7252-4C
31/54		7252-4C
31/60		7252-4C
47/10	N	7329-4C
47/12	N	7329-4C
47/14	N	7329-4C
47/26	N	7329-4C

(72)発明者 高橋 幸一
大阪府八尾市山城町1-6-13